Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. H. A. Kühn

# NORADRENALIN - NEUBILDUNG AUS l-TYROSIN IN DER MUKOSA DES SCHWEINEMAGENS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Franz Thurner

aus Eichstätt

Würzburg, den 19. Dezember 1979

1980

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. H. A. Kühn

# NORADRENALIN - NEUBILDUNG AUS l-TYROSIN IN DER MUKOSA DES SCHWEINEMAGENS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Franz Thurner

aus Eichstätt

Würzburg, den 19. Dezember 1979

| | |
|---|---|
| Referent: | Prof. Dr. med. L. Maiwald |
| Koreferent: | Prof. Dr. med. H. A. Kühn |
| Dekan: | Prof. Dr. med. K. H. Wulf |

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juli 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meiner lieben Frau

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0168

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S


| | Seite |
|---|---|
| I. EINLEITUNG | 1 |
| II. ALLGEMEINER TEIL | 2 |
| A. Proteolyse im Magen | 2 |
| B. Mechanismus der Salzsäure-sekretion | 3 |
| C. Biogenese und Abbau der Katecholamine | 6 |
| D. Heutige Kenntnisse über die Regulation der Säuresekretion | 8 |
| a) Stimulation | 8 |
| b) Inhibition | 1o |
| III. FRAGESTELLUNG | 11 |
| IV. MATERIAL UND METHODE | 12 |
| A. Gewinnung der Schleimhautprobe | 13 |
| B. Inkubation in Thyrosinlösung | 14 |
| C. Fixation der Katecholamine | 14 |
| D. Homogenisation und Zentri-fugation | 15 |
| E. Chromatographie | 16 |
| F. Endbestimmung nach der THI-Methode | 19 |
| V. ERGEBNISSE | 22 |

VI. DISKUSSION 25

A. Diskussion der Methode 25
1. Unsicherheiten der Methode 25
2. Modifikation der Methode n. Attack und Magnusson 26
3. Empfindlichkeit der Methode 26
B. Diskussion des Ergebnisses 27
C. Die Bedeutung der Katecholamine für die normale und pathologische Magenfunktion 28
D. Ort der Entstehung und Angriffspunkt der Katecholamine 33
E. Eigene Vorstellungen über den Mechanismus der Säuresekretion 35

VII. ZUSAMMENFASSUNG 36

LITERATURVERZEICHNIS I - VI

# I. E I N L E I T U N G

Die anatomische Verteilung des Nervenplexus im Bereich des Magens ließ vermuten, daß neben der Vaguswirkung auch eine sympathische Innervation den Magen erreicht.

Erstmals 1906 angestellte pharmakologische Experimente beweisen, daß Katecholamine die Salzsäuresekretion vermindern (35).

Versuche an Rattenmägen haben ergeben, daß Tyrosin von der Magenschleimhaut aufgenommen und zu Katecholaminen umgesetzt wird.

In der vorliegenden Arbeit wird quantitativ untersucht, ob sich der dort erhobene Befund auch an der überlebenden Mucosa des Schweinemagens objektivieren läßt.

## II. Allgemeiner Teil

Um das Versuchsergebnis in größeren Zusammenhang zu stellen, ist es nötig, folgende Funktionen des Magens kurz darzustellen und zu besprechen:

A. Proteolyse im Magen
B. Mechanismus der Säuresekretion
C. Biosynthese und Abbau der Katecholamine
D. Regulation der Säuresekretion während der Verdauung.

### A. Proteolyse im Magen

Bereits im 18. Jahrhundert erkannte Reaumur, daß die Proteolyse nicht erst aboral der papilla Vateri unter der Einwirkung des Pankreassaftes beginnt, sondern bereits im Magen (28). Das für den Menschen wichtigste Enzym ist Pepsin. Es wird von den Hauptzellen sezerniert. Diese liegen histologisch im Halsteil der tubulären Drüsen des fundus und antrum ventriculi. Sie zeigen eine röhrenförmige Anordnung des endoplasmatischen Retikulums, und enthalten Granula, worin die Vorstufe des Enzyms, das Zymogen, eingekapselt ist. Das Zymogen wird in das Tubuluslumen ausgeschleust. Dort wird Pepsinogen (MW 42 5oo, i.P. 3.7) freigesetzt. Unter dem Einfluß der Salzsäure werden fünf Peptide (MW je 1 ooo) abgespalten. Der verbleibende Pepsin-Inhibitor-Komplex zerfällt bei pH kleiner 5,4 zu aktivem Pepsin (MW 35 ooo) und Inhibitor (MW 3 1oo). Das pH-Optimum des

Pepsin liegt substratabhängig zwischen 1,8 und 3.8. Pepsin, eine Endopeptidase ist auf Peptidbindungen gerichtet, die Thyrosin oder Phenylalanin enthalten, seien sie C-terminal, oder N-terminal. Bevorzugt sind die Bindungen: -Glu-Tyr-;-Glu-Phe-;-Cys-Tyr-;-Tyr-Cys-. Ein Gramm gereinigtes Pepsin baut in zwei Stunden 5o kg denaturiertes Eialbumin zu Peptiden von MW 6oo - 3 ooo ab.

Exopeptidasen spalten das nun endständige Thyrosin und Phenylalanin ab. N-terminal greift Leucinaminopeptidase, C-terminal Carboxypeptidase an.Bei der Verdauung im menschlichen Magen werden auf diese Weise leicht meßbare Mengen Tyrosin freigesetzt.(26).

B. Mechanismus der Salzsäuresekretion

Die Salzsäuresekretion geschieht durch die Belegzellen der Magenmukosa. Die Gesamtheit der Belegzellen bildet ein örtlich verteiltes, aber funktionell einheitliches Sekretionsorgan wie der Inselapparat des Pankreas. Säure als Bestandteil des Magensaftes wurde bereits im Mittelalter erkannt. 1663 unternahm Boyle, die saure Eigenschaft chemisch zu definieren, und Säuremengen zu titrieren. Auf diesen Erkenntnissen fußend untersuchte Brou 1824 den Magensaft, und fand heraus, daß die "total gastric acid" aus"free acid"(freie Säure) und "combined acid" (gebundene Säure) besteht(28).

Die Salzsäure dient zur Aktivierung des Pepsins bzw. Gastricsins, zur Aufrechterhaltung eines pH-Optimuns für diese Enzyme, zur sauren Hydrolyse fructosehaltiger Sacharide, sie fällt gelöste Nahrungsproteine und tötet die Mehrzahl oral aufgenommener pathogener Erreger ab.

Die Belegzellen wurden erstmals 187o von Heidenhain beschrieben. Im histologischen Präparat findet man sie im Corpus und im Fundus in den unteren Abschnitten der Tubuli. Sie sitzen breitbasig der Basalmembran auf. In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung sind sie eosinophil, was auf eine alkalische Reaktion des Zytoplasmas hinweist.

Elektronenoptisch findet man ein feines Netz von Canaliculi, die das Zytoplasma durchziehen. Sie münden in einen Sammelkanal. Dieser zieht zwischen den Hauptzellen hindurch und mündet unmittelbar ins Tubuluslumen.

Der biochemische Mechanismus der Salzsäurebildung ist in Detailfragen immer noch hypothetisch. Eine weithin anerkannte Theorie stammt von Davenport und Fisher (194o) und Hollander(1943). Die Belegzellen sezernieren bei Stimulation ein isotonisches proteinfreies Sekret von o.165 molarer Salzsäure. Die unterschiedliche Säurestärke des Magensaftes entsteht durch Mischung mit dem Sekret der Hauptzellen.

Die eigentliche Leistung der Belegzelle bei der Salzsäuresekretion besteht in der Sekretion von $H^+$-Ionen. Die $Cl^-$-Ionen folgen passiv nach, ähnlich wie beim "chlorid shift" durch die Erythrozytenmembran.

Die $H^+$-Ionensekretion erfolgt mit Hilfe des Enzyms Carboanhydrase, wie in den Nierentubuli. $H^+$-Ionen werden in die Canaliculi abgegeben, Bicarbonationen ($HCO_3^-$) verbleiben im Zytoplasma und werden ans Blutplasma abgegeben. Durch den Carboanhydrase-Inhibitor Diamox wird der Vorgang gehemmt.
Unter Aufwand von Energie, die aus der Oxydation von Glukose entsteht, erfolgt die Errichtung des Konzentrationsquotienten. Der Unterschied zur tubulären Sekretion der Niere liegt in der Größenordnung. Die Niere konzentriert höchstens um den Faktor $10^3$, das ist drei pH-Stufen. Das pH des Blutplasmas ist 7,4 $\pm$ 0.04, das pH des Belegzellensekrets ist 0,87. Das entspricht einem Quotienten von $1 : 6 \cdot 10^6$. Bemerkenswert dabei ist aber, daß die Belegzelle zu keiner Änderung der Osmolarität imstande ist. Es läßt sich ein Energieaufwand von 8.9 kcal/mol errechnen ohne Berücksichtigung des Wirkungsgrades, der unbekannt ist. Das wäre bei 2 l Sekret am Tag 1,7 kcal/die. Da die Belegzellen insgesamt aber nicht viel Masse besitzen, ist die auffallend dichte Ausstattung mit Mitochondrien so erklärbar. Zwischen Belegzellensekret und Blutflüssigkeit errechnet sich so eine Potentialdifferenz von 380 mV. Zum Vergleich: Die Potentialdifferenz zwischen intra- und extrazellulärem Kalium beträgt 1 : 40 oder 90 mV.
Will man die Salzsäuresekretiom mit Mechanismen erklären, die von anderen Membranen bekannt sind, so ist entweder ein Gegenstromsystem oder mehrere Stufen zu fordern.

C. Biogenese und Abbau der Katecholamine

Ausgangsstoffe sind die Aminosäuren Phenylalanin (Phe) und Tyrosin (Tyr). Phe wird mit Hilfe einer mischfunktionellen Oxydase zu Tyrosin hydroxyliert, unter Beteiligung von elementarem $O_2$ , wobei das andere Sauerstoffatom von Tetrahydrobiopterin aufgenommen wird.

Die gleiche Enzymausstattung hydroxyliert Tyr zu DOPA (Dihydroxyphenylalanin).

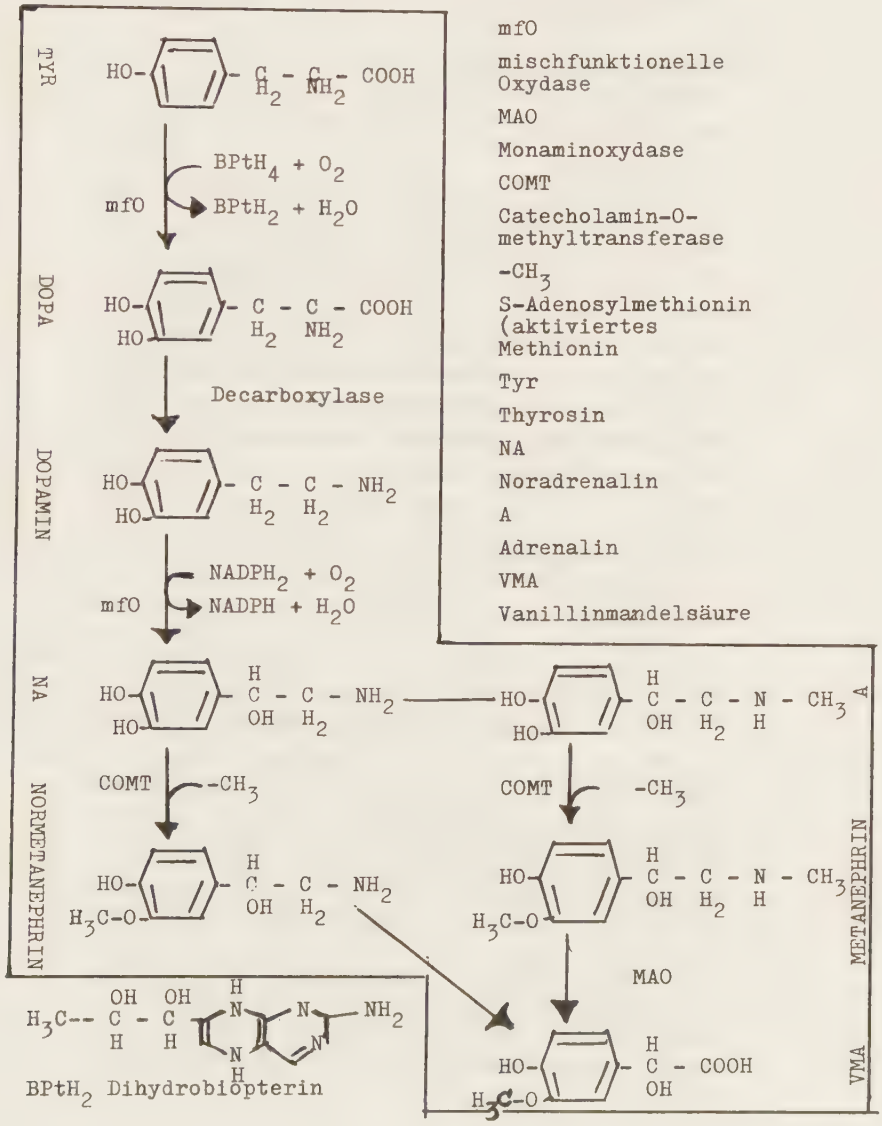
Eine pyridoxalphosphat-abhängige L-Aminosäure-Decarboxylase überführt DOPA in Dopamin.

Dopamin wird mit Hilfe der Dopamin-ß-hydroxylase, ebenfalls einer mischfunktionellen Oxydase, mit $NADPH_2$ als Coenzym in Noradrenalin umgewandelt.

Die Phenyl-äthanolamin-N-methyltransferase methyliert Noradrenalin (NA) zu Adrenalin (A). Als Methylgruppendonator dient S-adenoxyl-methionin, sogenanntes aktives Methionin.

Das Verschwinden der Katecholamine vom Rezeptor geschieht auf zwei Wegen.
1. Die Aufnahme unveränderten Katecholamins in die Vesikel der Nervenendigungen zur Wiederfreisetzung bei Reiz.
2. Durch enzymatischen Abbau durch die Catecholamin-O-methyltransferase (COMT) und die Monaminoxydase (MAO) über Normetanephrin (NM) und Metanephrin (MN) zu Vanillinmandelsäure (VMA). Diese wird als Endprodukt im Urin ausgeschieden. Es erscheinen aber auch alle anderen Stoffe im Harn, allerdings in niedrigeren Konzentrationen. Die Konzentration von VMA im Harn des Gesunden ist etwa $1o^{-5}$m, die Menge 1 - 7 mg/die.

BIOSYNTHESE UND ABBAU DER KATECHOLAMINE



D. Heutige Kenntnisse über die Regulation der Säuresekretion

Es sind sowohl stimulierende, als auch inhibitorische Mechanismen und Überträgersubstanzen bekannt.

a) Stimulation
Azetylcholin führt zu Säurebildung, gleich ob es in die Blutbahn injeziert wird, oder der Vagus elektrisch oder durch Erzeugung einer Hypoglykämie gereizt wird. Der Mechanismus ist ermüdbar (29). Er wird durch Atropin antagonisiert. Während der Verdauung wird allerdings nur die kephalische Phase der Magensekretion unterdrückt. Befindet sich Nahrung im Magen, bewirkt Atropin nur mehr wenig.

Azetylcholin führt zu Gastrinfreisetzung, wie erstmals 1915 von Schur vermutet, und in der Folge wiederholt bestätigt wurde (35).

Gastrin wurde erstmals 1905 von Edkins postuliert. Es gelang ihm, mit Extrakten aus der Pylorusschleimhaut des Schweins die Magensekretion von Katzen zu stimulieren. Gregory und Tracy identifizierten 1964 Gastrin als Heptadekapeptid. Das wirksame Prinzip sind die vier C-terminalen Aminosäuren -Tyr-Met-Asp-Phe-$NH_2$. Es gibt ein Gastrin I und II. Sie unterscheiden sich durch eine -$SO_3H$ Gruppe am Tyr, und sind ineinander umwandelbar. Die fünf C-terminalen Aminosäuren sind als synthetisches Präparat zur Säurediagnostik im Handel. Gastrin II führt bezogen auf die molare Menge zu einer

5oo fachen Steigerung der Sekretion wie Histamin Es wirkt auch auf die Motilität steigernd.

Die gastrinproduzierenden Zellen sind nach McGuigan die argyrophilen Zellen. Sie wurden von Pearse APUD-Zellen benannt (amine precursor uptake and decarboxylating cells) (31).

Der Gastrinmechanismus ist nicht ermüdbar. Gastrinfreisetzung erfolgt auf Vagusreiz, bei mechanischer Irritation der Magenschleimhaut und durch chemische Reize, wie Proteinspaltprodukte, Coffein und Äthanol.

Histamin, ein im Organismus ubiquitäres Amin, entsteht durch Decarboxylierung der Aminosäure Histidin, die auch bei der Proteolyse im Magen entsteht. In der Magenschleimhaut wurden zwei Histidin-decarboxylasen gefunden, eine spezifische, und eine unspezifische. Histamin in der Magenmukosa stammt aus drei Quellen: Mastzellspeicher der Mukosa, die Nicht-Mastzellspeicher, und das Blutserum.

Experimentelle Befunde machen Histamin als das unmittelbar säurestimulierende Agens wahrscheinlich:
Gastrin liberiert Histamin aus den Nicht-Mastzell-speichern (35). Aminoguanidin hemmt den Abbau von Histamin. Die Wirkung von Gastrin wird verstärkt. Das Zollinger-Ellison-Syndrom kann konservativ mit Cimetidin behandelt werden.
Damit kann die Wirkungskette Azetylcholin--Gastrin-Histamin als Mechanismus der Säurestimulation angenommen werden.

Früher wurde zur Magensäurediagnostik Histamin verwendet. Es kam gehäuft zu Blutdruckabfall und Bronchospasmus. Gastrin wirkt nur auf den Magen und die Speicheldrüsen.

b) Inhibition

Ebenso wie zur Stimulation sind auch eine Reihe endogener und exogener Substanzen bekannt, die die Säuresekretion hemmen. Einige erklären ihre Wirkung aus dem Antagonismus zu den obengenannten Stimulatoren. Die anderen entfalten ihre Wirkung aufgrund noch weitgehend unbekannter Angriffspunkte.

Atropin und atropinartige Substanzen schwächen Azetylcholin in seiner Wirkung. Die vagusinduzierte Säurebildung wird gehemmt. Sie setzen gleichzeitig den Tonus der glatten Muskulatur herab, und wirken dadurch motilitätsmindernd und spamolytisch. Sie wurden viel für die Therapie des Ulcus verwendet. Sie vermindern aber gleichzeitig die Speichelsekretion, so daß die Patienten über Mundtrockenheit klagen.

Ein neues Wirkprinzip in der Ulcustherapie stellen die $H_2$-Rezeptor-Antagonisten, insbesondere Cimetidin dar. Damit läßt sich sogar ein Zollinger-Ellison-Syndrom vorübergehend konservativ behandeln.

Pankreozymin wird freigesetzt, wenn emulgierte Fette ins Duodenum treten. Es hemmt die Magensekretion.

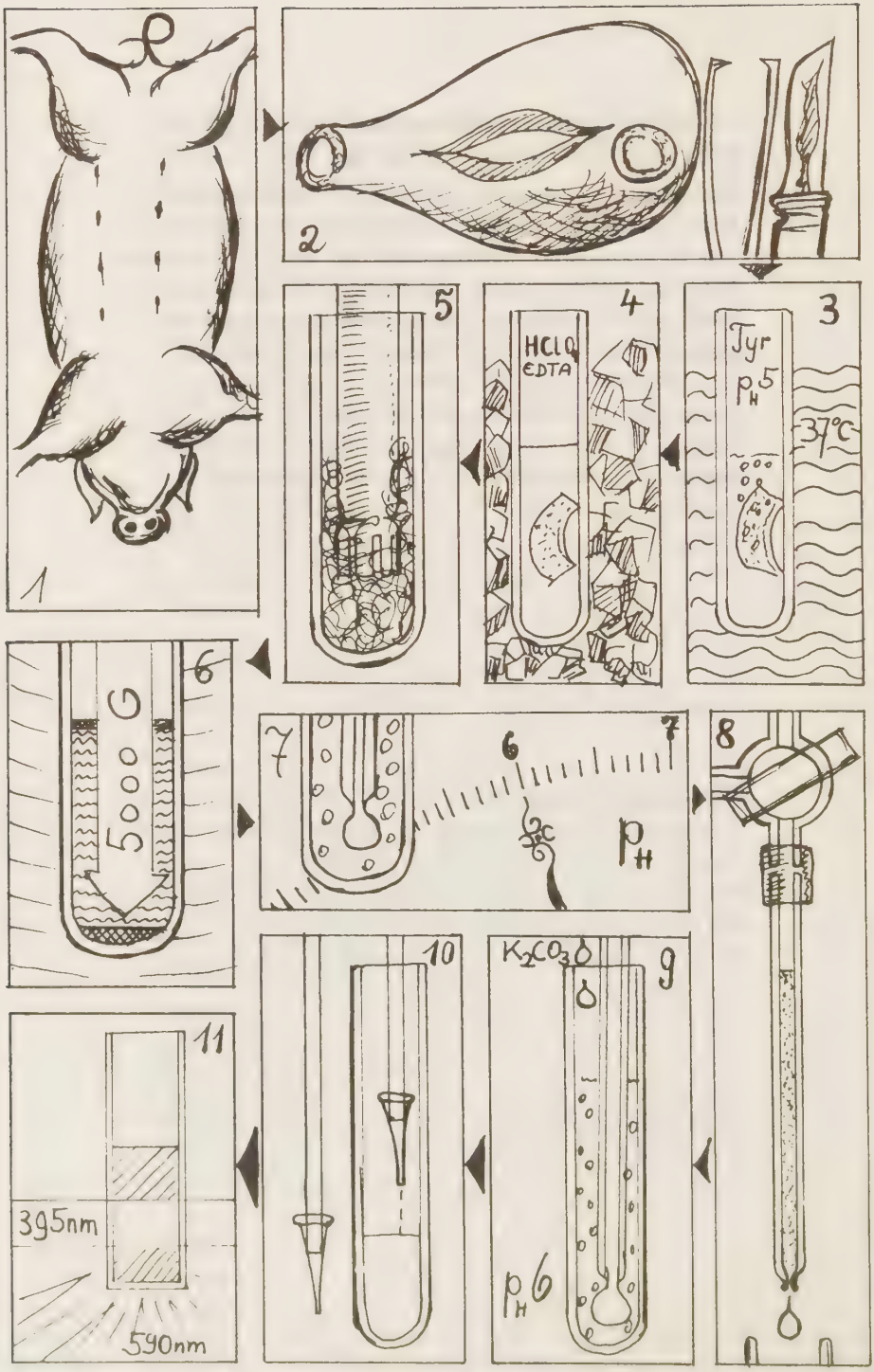
Gastrone hemmt die Säresekretion. Die Bedingung der Freisetzung, sowie der Angriffspunkt sind bislang unbekannt.

Serotonin hemmt die Magensekretion. Angriffspunkt und Wirkungsweise sind unbekannt.

Die hemmende Wirkung von Katecholaminen auf die Magensekretion wurde erstmals 1906 beschrieben (35). Die Wirkung zeigen die drei klassischen adrenergen Substanzen Noradrenalin, Adrenalin und Isoproterenol in gleicher molarer Konzentration qualitativ und quantitativ etwa in gleicher Weise (12;18;24;34;35). Über die Wirkungsweise gibt es keine einheitliche Meinung. Auf bisher bekannte, teils widersprüchliche Befunde soll in der Diskussion eingegangen werden.

## III. F R A G E S T E L L U N G

Verändert die Inkubation überlebender Magenschleimhaut des Schweins in Thyrosinlösung ihren Gehalt an Katecholaminen verglichen mit Teilen der gleichen Schleimhaut, die keine Berührung mit Thyrosin hatte, aber in der gleichen Weise verarbeitet wurde ?


1
2
3
Tyr
$p_H$ 5
37°C
4
HClO
EDTA
5
6
5000 G
7
6
7
$p_H$
8
9
$K_2CO_3$
$p_H$ 6
10
11
395nm
590nm

# IV. MATERIAL UND METHODE

Gewinnung des Untersuchunsmaterials, Methoden der Aufarbeitung, quantitative Bestimmung

Erläuterung zu nebenstehender Zeichnung
Gewinnung der Schleimhautprobe (A.)
1. Schlachtung des Schweins
2. Präparation der Schleimhautprobe
3. Inkubation in Thyrosinlösung (B.)
4. Fixation der Katecholamine (C.)
5. Homogenisation (D.)
6. Zentrifugation
Chromatographie (E.)
7. Titration auf pH 6
8. Auftragen auf die Säule und Elution
Endbestimmung (F.)
9. Titration auf pH 6
1o. Zugabe der Reagenzien
11. Fluorimetrie

A. Gewinnung der Schleimhautprobe

Das Schwein wird durch elektrischen Schlag getötet, die Zeit wird festgehalten. Nach dem Ausweiden wird der Magen eröffnet. Die Schleimhaut wird mit Ringerlösung gespült. Aus dem Corpus ventriculi werden 1o etwa briefmarkengroße Stücke mit Skalpell und Pinzette abpräpariert.

B. Inkubation in Thyrosinlösung

Reagenzien
Thyrosinlösung $1o^{-4}$m: 18,2 mg Thyrosin mit Ringerlösung ad 1ooo ml

Ausführung
Große, dünnwandige Reagenzgläser werden mit 2o ml Thyrosin- bzw. Ringerlösung gefüllt und im Wasserbad auf 37°C gebracht. Das Glas wird auf die Laborwaage gestellt und abgelesen. Das Gewebsstück wird zugegeben, und die Differenz notiert. Die Zeit wird festgehalten, und mit der gleichen Zeitverschiebung das Präparat aus der Inkubationslösung genommen.

C. Fixation der Katecholamine

Reagenzien

| | | | |
|---|---|---|---|
| Fixationslösung: | Perchlorsäure | o,4 | Mol |
| | EDTA | 1oo | mg |
| | Ascorbinsäure | 1o | mg |
| | Aqua bidest. ad | 1ooo | ml |

Ausführung
Die Probe wird mit einer Pinzette aus der Inkubationslösung genommen, und in Ringerlösung gespült, anschließend in die eisgekühlte Fixationslösung gegeben.

Katecholamine sind bei pH 1 und 0° C monatelang beständig. Perchlorsäure besitzt zusätzlich den Vorteil, daß es eiweißfällend wirkt und später als $KClO_4$ wieder ausgefällt werden kann. Die Lösung, die über Ionenaustauscher geschickt wird, soll nämlich eine möglichst

geringe Ionenstärke haben. EDTA wird als Schwermetallionenkomplexbildner beigegeben, da insbesondere Cu-Ionen die Oxydation der Katecholamine katalysieren. Ascorbinsäure dient als Antioxydans.

D. Homogenisation und Zentrifugation

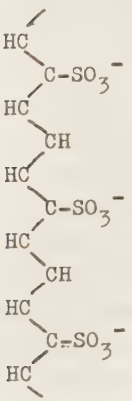
Geräte
Homogenisator "Ultraturax"
Fa. Janke & Kunkel
Kühlzentrifuge

Ausführung
Bei der Zentrifugation setzt sich Eiweiß als fester Pfropf ab. Fett schwimmt obenauf, und bleibt beim nächsten Arbeitsgang am Filtrierpapier hängen.
Bei 4000 U/min entstehen bei dieser Zentrifuge 5000 G (Erdbeschleunigung).

Abb. 2
Kernstück des Homogenisators "Ultraturax"
(halbschematisch)

E. Chromatographie

Theorie



Kationenaustauscherharz

Das verwendete Kationenaustauscherharz ist DOWEX 50 WX 100 - 400 mesh. Es besteht aus einem Kohlenstoffgerüst, an das $-OSO_3$ -Gruppen kovalent gebunden sind. Das wirksame Prinzip der Chromatographie sind elektronegative Ladungen in der stationären Phase. Sie sind in der Lage abhängig vom pH, der Basenstärke und der Zahl der basischen Valenzen einer Verbindung, Basen verschieden stark festzuhalten. In der Leerform sind an die elektronegativen Gruppen entweder $H^+$-Ionen oder $Na^+$-Ionen gekoppelt. $Na^+$-Ionen dissozieren leichter, so daß die Basen vollständiger adsorbiert werden. Es sind pH-abhängig drei Zustandsformen von Ionenaustauscherharz und zu adsorbierender Base möglich:

| | | | |
|---|---|---|---|
| | pH > 8 | $R - SO_3^-$ | $H_2N-R$ |
| 2,5 < | pH < 8 | $R - SO_3^-$ | $^+H_3N-R$ |
| | pH < 2,5 | $R - SO_3H$ | $^+H_3N-R$ |

Aus dieser Aufstellung geht hervor, daß die Basen im mittleren Bereich adsorbiert werden, im stark sauren und im stark alkalischen aber eluiert werden. Im Alkalischen zerfallen Katecholamine sofort. Außerdem greifen stark alkalische Lösungen das Harz an. Es ist also nur eine saure Elution und Regeneration möglich.

Reagenzien

(1) 5 n $K_2CO_3$-Lösung: o,25 Mol $K_2CO_3$
aqua bidemin. ad 1oo,oml

(2) Dowex 5o WX 1oo - 4oo mesh

(3) Spülflüssigkeit: Ascorbinsäure 1 mg
EDTA 1o mg
aqua bidemin. ad 1ooo ml

(4) Säure zur Elution: HCl 1,o Mol
Ascorbins.1 mg
EDTA 1o mg
aqua bidemin. ad 1ooo ml

(5) Standard NA: $1o^{-6}$m Lösung von NA
1 ml dieser Lösung enthält
$1o^{-9}$ Mol NA

(6) Standard A: $1o^{-6}$ m Lösung
zur Regeneration der Säulen

(7) Säure: HCl 1o Mol
EDTA 1 g
aqua bidemin. ad 1o l

(8) Base: $Na\,H_2PO_4$ o,7 Mol
$Na_2H\,PO_4$ o,3 Mol
aqua bidemin. ad 1o l

Ausführung

Die noch eisgekühlten Proben werden auf pH 6,o titriert und rasch das ausfallende $KClO_4$ abfiltriert. Dazu sind 1,2o $\pm$ 0,o2 ml $K_2CO_3$-Lösung (1) erforderlich. 1o,o ml des Filtrats werden rasch auf die Säule aufgetragen, und mit 5,o ml Spülflüssigkeit (3) nachgewaschen. Anschließend wird mit 1 n HCl eluiert (4). Die ersten 4 ml werden verworfen, danach 7 ml aufgefangen. Darin sind 88% der aufgetragenen Katecholamine in beständiger Form enthalten.

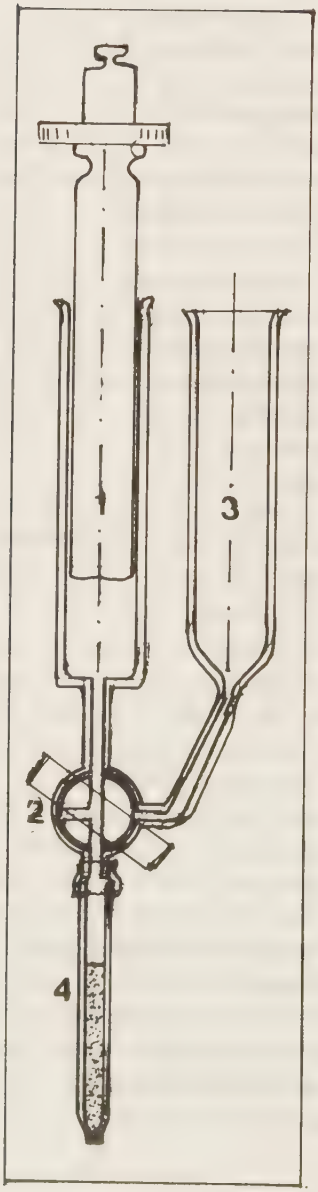


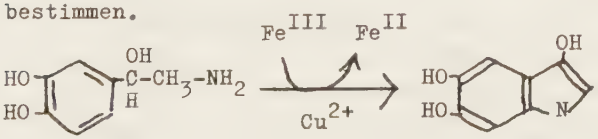

Abb. 4
Chromatographieapparatur
1 Injektionsspritze
2 Dreiwegehahn
3 Einfüllstutzen
4 Chromatographiesäule

Im Lauf der letzten beiden Arbeitsgänge entstehen 17,2 ml Flüssigkeit. Die Rückgewinnungsrate (recovery) beträgt durchschnittlich o,88 . Es muß also das aus der Messung erhaltene Ergebnis mit 1,95 multipliziert werden.

F. Endbestimmung nach der THI-Methode (modifiziert nach Häggendal (14))

Theorie

Fluorimetrie ist eine hochspezifische Methode, da eine Verbindung durch Absorptions- und Emissionsspektrum festgelegt wird. Die Spezifität der Chromatographie wird dadurch noch erhöht. A und NA haben indes bei Oxydation bei pH 6 fast identische Spektren. Native Katecholamine fluoreszieren nicht sehr intensiv. Bei pH 6 werden sie zu Tri-hydroxy-indol oxydiert. Bei pH $\lesssim$ 2,5 wird A viel schneller als NA oxydiert. Es läßt sich so der Anteil an A getrennt bestimmen.




Noradrenalin Trihydroxyindol

Reagenzien

(1) $Cu^{2+}$-Stammlösung: $CuCl_2$ 1oomg
aqua bidemin. ad 1ooml

(2) $Fe^{III}$-Stammlösung: Kalium-Hexacyano-Ferrat
0,4 g
aqua bidemin. ad 1oo ml

(3) Gebrauchslösung: $Cu^{2+}$-Stammlösung o,1 ml
$Fe^{III}$-Stammlsg. o,5 ml

(4) BAL-sulfit-lut:
1o n NaOH 5 ml
5% $Na_2SO_3$ 5 ml
2,3-Dimercaptopropanol = BAL 3o µl
Lösungen getrennt aufbewahren, jedesmal neu herstellen.

Ausführung

Das Eluat wird mit $K_2CO_3$ auf pH 6,o gebracht. Möglichst schnell danach werden mit 1o s Zeitversiebung von Probe zu Probe die Reagenzien zugegeben. So gelingt es, die Oxydationszeit, die entscheidend ist für die Genauigkeit der Messung exakt einzuhalten.

| Zeit min,sec | | Menge ml |
|---|---|---|
| | Probe, Standard, Leerwert | 2,o |
| o.oo | Lösung (3) | o,1 |
| 3.oo | BAL-sulfit-lut (4) | o,5 |

Die Lösung wird möglichst schnell in Cuvetten gegeben und fluorimetriert. Die Verbindung ist etwa 1o min beständig. Nach 2o min ist die Fluoreszenz noch etsa 9o %. Die Messung geschieht bei 395/51o nm.

Regeneration der Säulen
Reagenzien s. S. 17
Über jede Säule werden unter einem Druck von 1oo mbar zunächst 3oo ml Säure (7), dann 1o ml aqua bidemin, 15 ml Phosphatpuffer (8), und wieder 5 ml aqua bidemin geleitet. Die Säule ist dann in der Na-Form.
Die verwendeten Säulen sind 5o ± 2 mm lang und haben einen Innendurchmesser von 4,o mm. Das Harz darf nicht trocken laufen. Die Säulen müssen in aqua bidemin. stehend aufbewahrt werden.

# V. E R G E B N I S S E

Die Versuche wurden an 9 Schweinemägen durchgeführt. 5 Proben wurden in Ringerlösung, 5 in $1o^{-4}$m Thyrosinlösung inkubiert. Bei jeder Probe wurden 3 fluorimetrische Bestimmungen durchgeführt, und aus den Ergebnissen der Mittelwert berechnet. Aus je 5 Proben, die gleichartig inkubiert wurden, wurde der Mittelwert berechnet und hier angeführt.

| Versuch-Nr. | Ringerlösung | $1o^{-4}$m Thyrosin-lösung | Zuwachs | Rang |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 2.68 | 2,77 | + o,o9 | 2 |
| 2 | 1,56 | 3,o8 | + 1,52 | 8 |
| 3 | 2,43 | 2,13 | - o,3o | 4 |
| 4 | 1,o1 | 1,5o | + o,49 | 5 |
| 5 | 1,o6 | 1,18 | + o,12 | 3 |
| 6 | 2,68 | 3,27 | + o,59 | 7 |
| 7 | 1,98 | 3,53 | + 1.55 | 9 |
| 8 | 1,41 | 1.92 | + o.51 | 6 |
| 9 | 1,54 | 1,58 | + o,o4 | 1 |

Die angegebenen Werte bedeuten nmol Katecholamin pro Gramm Frischgewicht.

Der Wilcoxon- Test ergibt:
Rangsumme der Positiven 4o
Rangsumme der Negativen 4
Daraus ergibt sich ein Zuwachs mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leqq 0{,}o5$. Das Ergebnis ist demnach hochsignifikant.

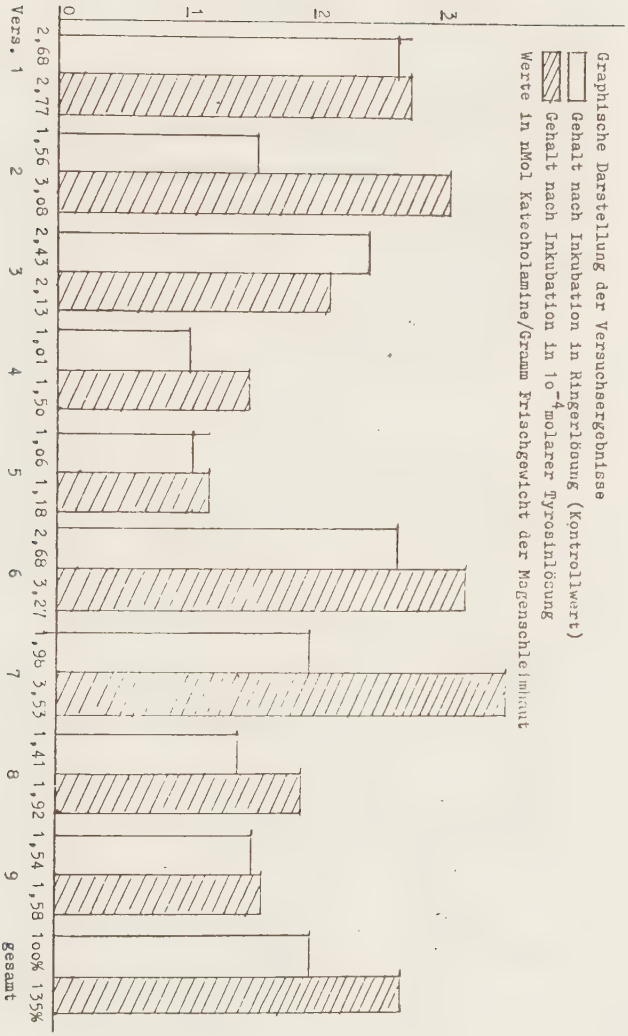



Abb. 5 Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse

Das Ergebnis ist in Worten so zu interpretieren:

Bei zwanzigminütiger Inkubation der Gewebsproben in $1o^{-4}$ molarer Tyrosinlösung steigt der Gehalt an Katecholaminen durchschnittlich um dreißig Prozent.

# VI. D I S K U S S I O N

## A. Diskussion der Methode

### 1. Unsicherheiten der Methode

Die größte Unsicherheit liegt in der Unterschiedlichkeit des biologischen Materials. Die Schweine waren sämtlich weiblich, aber versieden alt, verschieden lange nüchtern, haten verschiedenes zuvor gefressen, waren verschieden weit transportiert worden. Das mag den verschiedenen Grundgehalt an Katecholaminen zum Teil erklären.

Die Inkubationszeit der einzelnen Proben war höchstens um 2o Sekunden verschieden, da die Zeitverschiebung, die beim Präparieren entstand, bei der Beendigung der Inkubation beendet wurde.

Die Beendigung der Reaktion dürfte bei allen Proben gleich schnell erfolgt sein. Wenn auch die Säure nicht so schnell das ganze Gewebe durchdringt, so doch die Kälte. Perchlorsäure und Kaliumperchlorat wirkt unter diesen Bedingungen nicht als Oxydationsmittel. Die Fluorimetrie einer zugegebenen Standardmenge NA und eines Leerwerts unterschieden sich noch nach Wochen um den gleichen Betrag. Das heißt: Katecholamine sind in dieser Lösung wochenlang beständig. Die Aufarbeitung erfolgt aber ohnehin am gleichen Tag.

Ein großer Unsicherheitsfaktor ist die Chromatographie. Unter obengenannten Bedingungen besitzt sie eine Streubreite

von ± 5 %. Dafür ist die Spezifität sehr hoch. Es kann praktisch ausgeschlossen werden, daß andere Stoffe mitbestimmt werden.

Auch bei geübter und korrekter Durchführung besitzt die Fluorimetrie eine Streubreite von ± 3 %. Diese muß zu der Streubreite der Chromatographie dazugeschlagen werden. Durch die große Zahl der Messungen werden diese statistischen Streuungen aber wieder ausgeglichen.

2. Modifikation der Methode n. Attack und Magnusson (1).

Die Darstellung der Substanzen 5-HIAA, Dopa und 5-HT war für diese Arbeit nicht relevant. Deshalb wurde auf die Elution dieser Substanzen mit Methanol und Phosphatpuffer verzichtet. Die Elution beginnt gleich mit HCl. 5-HIAA und 5-HT sind in den ersten 4 ml enthalten, die verworfen werden, Dopa verbleibt auf der Säule. Der Vorteil ist eine höhere und konstantere Ausbeute an Katecholaminen, weil erstens die Zeit bis zur Gewinnung der Katecholamine kürzer ist, zweitens diese durch Methanol und Phosphatpuffer teilweise schon eluiert, teilweise zerstört werden.

3. Empfindlichkeit der Methode

Die Empfindlichkeit der Methode darf als ausreichend angesehen werden. Der Standard lag ein 2o bis 4o-Faches über dem Leerwert. Bei Verkleinerung der Apparaturen und bei Ausfeilen der Reagenzien könnten um Zehnerpotenzen kleinere Substanzmengen bestimmt werden.

B. Diskussion des Ergebnisses

Daß der Gehalt der Magenschleimhaut an Katecholaminen unter obengenannten Versuchsbedingungen zunimmt, ist statistisch hochsignifikant, trotz der geringfügigen Abnahme bei einem Versuch. Warum aber der Grundgehalt und die Zunahme so stark unterschiedlich sind, kann nur schwer beantwortet werden. Vermutungen lassen sich äußern: Individuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren (die Proben von demselben Tier verhielten sich etwa gleich), der Zeitpunkt der letzten Fütterung, der unterschiedliche Stress bis zur Schlachtung.

Da Adrenalin und Noradrenalin qualitativ und quantitativ dieselben Auswirkungen auf die Säureproduktion haben, wurden sie nicht getrennt bestimmt. In einigen Versuchen wurden sie aber bestimmt. Dabei hatte Adrenalin einen Anteil von 1o - 15 % an den Katecholaminen.

C. Überlegungen über die Bedeutung der Katecholamine für die normale und pathologische Magenfunktion.

Welche Bedeutung haben obenstehende Ausführungen für die Genese und Therapie des Magengeschwürs?

Nach ihrer Lokalisation werden Magengeschwüre eingeteilt in
1. Ulcus ventriculi und
2. Ulcus duodeni, dem das Ulcus praepyloricum zugerechnet wird.

Sie unterscheiden sich in Häufigkeit, Altersverteilung, Säureproduktion, Entartungsrisiko und Prognose.

Beide Geschwürsformen haben häufig psychosomatische Ursachen. Die Patienten sind psychisch und physisch prädisponiert. Es ist meist eine charakteristische Belastung vorausgegangen.

Bräutigam (2) beschreibt den Ulcuskranken als passiven, abhängigen und depressiven Typus. Es kommt aber auch das scheinbare Gegenteil vor: Hyperaktive, pseudounabhängige und aggressive Typen. Beide haben ein übersteigertes Verlangen nach Hingabe an mütterliche Fürsorglichkeit und Geborgenheit. Auslösende Situationen sind entweder ein Verlust an Geborgenheit oder die Angst davor, oder ein Zuwachs an Ansprüchen an die Persönlichkeit durch Übernahme von mehr Verantwortung oder durch den Ehrgeiz.

Beispiele sind eine gefährliche Erkrankung eines nahen Angehörigen, das Einrücken zum Militär, das Verlassen des Elternhauses zum

Studium, die Versetzung in eine höhere Position, die Absicht zu heiraten, ein bevorstehendes Examen.

Pharmaka erzeugen meist Ulcera ventriculi. Insbesondere seien hier genannt: Corticosteroide, Phenylbutazon, Azetylsalizylsäure, Kaliumchlorid, Reserpin, Alpha-methyl-dopa, Coffein und Alkohol. Azetysalizylsäure und Kaliumchlorid wirken lokal ätzend. Reserpin und Alphamethyldopa antagonisieren Katecholamine. Coffein und Alkohol wirken säurelockend. Durch Corticosteroide entstehen wahrscheinlich deswegen ulcera, weil weniger oder andersartiger Schleim produziert wird.

Die Disposition zu Ulcera scheint sich zu vererben. Bei Verwandten von Ulcusträgern trten 2,5 mal häufiger Ulcera auf als in der Durchschnittsbevölkerung. Träger der Blutgruppe O und Nicht-Sekretoren finden sich unter Ulcusträgern gehäuft.

Die meisten ulcera duodeni, und davon soll hier vorwiegend die Rede sein, sind psychogen. Psychologische Probleme stellen aber keine Noxe im physiologischen Sinne dar. Welche physiologischen Vorgänge führen dazu, daß aus einem psychologischen Stress eine organische Erkrankung wird?

Zwei Mechanismen könnten relevant sein, die sich unter psychischem Stress verändern: Der Tonus des vegetativen Nervensystems und die Cortisolauschüttung.

Regelmäßig findet sich bei Patienten mit Ulcus duodeni eine Hyperacidität. Dabei ist vor allem der PAO (peak acid output) - ein Maß für die Anzahl der Belegzellen - erhöht. Der PAO ist durchschnittlich auf das Doppelte erhöht. Bei Versuchstieren läßt sich durch Reizung des Hypothalamus eine Erregung des Vegetativums erzielen. Es folgt eine Vermehrung der gastrinbildenden Zellen, und nachfolgend der Belegzellen. Bei vielen Versuchstieren entsteht ein Ulcus (2). Das limbische System, dessen Bestandteil der Hypothalamus ist, ist aber das Bindeglied zwischen psychischen Vorgängen und vegetativen Reaktionen.

Bei weitem nicht alle Ulcera gehen mit Hyperazidität einher. Aber diese sollen hier ausgeklammert bleiben. Bei den verbleibenden stellt sich die Frage, ob die Hyperazidität Ursache oder nur Symptom der Ulcuskrankheit ist. Folgende Beobachtungen und Befunde geben Anlaß, der Hyperazidität pathogenetische Bedeutung bei der Ulcusentstehung zuzumessen:

Wenn sich in einem Meckel'schen Divertikel säurebildende Inseln von Magenschleimhaut finden, entstehen Ulcera im Ileum.

Wenn versehentlich oder in suizidaler Absicht Salzsäure getrunken wird, entstehen Ulcera an den Stellen, wo die Säure etwas länger verweilt.

Die Viskosität des Magenschleims nimmt mit sinkendem pH ab, so daß die Schutzwirkung gegen die proteolytischen Enzyme des Magensaftes geringer wird.

Hyperazidität scheint also doch eine wichtige

Rolle bei der Entstehung eines Ulcus zu spielen, neben anderen Faktoren (Disposition, Steroide...)

Man kann also annehmen, daß alle Einflüsse, die der Säurebildung entgegenwirken, auch die Entstehung eines Ulcus verhindern. Katecholamine vermindern die Säuresekretion (12; 18; 24; 34; 35). Pharmaka, welche Katecholamine antagonisieren, haben Ulcera als Nebenwirkung (Phentolamin, Reserpin, Alpha-methyl-dopa (23; 6)).

Die Ungereimtheit dieser Beobachtungen liegt darin, daß Ulcera bekanntlich in Streßsituationen entstehen, wo ja gerade die Ausschüttung von Katecholaminen erhöht ist. Folgende Beobachtungen helfen, den Widerspruch aufzulösen:

Streß führt zu einer Tonuserhöhung des gesamten Vegetativums, des Sympatikus gleichwie des Parasympatikus (2).

Das in der Nervenfaser fortgeleitete Aktionspotential führt zu einer Freisetzung der Transmittersubstanzen am Wirkort. Die Einschwemmung in die Blutbahn spielt eine untergeordnete Rolle (Nebennierenmark, Zuckerkandl'sche Ganglien (22)).

Das kardiovaskuläre System ist vorwiegend sympathisch innerviert, der Gastrointestinaltrakt vorwiegend parasympathisch. (22)

Den entspricht die Beobachtung, daß Menschen in Streßsituationen, z. B. Prüflinge, nicht nur Tachykardie und Schweißausbrüche, sondern auch Diarrhoe oder Sodbrennen erleiden.

Die hier untersuchten Katecholamine stammen aber nicht aus Nervenendigungen, sondern entstehen in der Magenschleimhaut durch Umsetzen des Thyrosin im Speisebrei.

Baar (38) untersuchte Schleimhautproben von Mägen, die aus Billroth II-Resektionen stammten. Schleimhaut aus maligne entarteten Mägen zeigte einen normalen Gehalt und Zuwachs an Katecholaminen. Bei Mägen, die wegen Ulcera duodeni reseziert worden waren, war Gehalt und Zuwachs vermindert.

Daraus kann geschlossen werden, daß Ulcuspatienten eine Störung des Katecholaminstoffwechsels in der Magenschleimhaut haben. Eine Verminderung der Säureproduktion kommt dennoch zustande, wenn Thyrosin in hohen Konzentrationen angeboten wird (38).

Die physiologische Bedeutung dieser Vorgänge könnte darin liegen: Die höchste Konzentration an Thyrosin entsteht etwa 2 Stunden nach Nahrungsaufnahme (26). Zu diesem Zeitpunkt geht die Säuresekretion bereits wieder zurück, obwohl sie immer noch durch Histamin aus dem Nahrungsbrei stimuliert wird. Katecholamine erhöhen außerdem den Tonus an Kardiasphinkter und Pylorus, so daß ein Reflux verhindert, und die Reservoirfunktion des Magens gewährleistet wird.

Die Folgerungen für die Praxis sind gering. Bei Gabe von Katecholaminantagonisten ist an die Nebenwirkungen Ösophagusreflux und Hyperacidität zu denken, und gegebenenfalls zu behandeln.

D. Ort der Entstehung und Angriffspunkt der Katecholamine

Noradrenalin ist fluoreszenzmikroskopisch in den APUD-Zellen nachgewiesen.(31;37).

Bei Inkubation einer Gewebsprobe in Dopamin läßt sich am histologischen Schnitt eine diffuse Verteilung mit nur geringer Anreicherung in den APUD-Zellen beobachten. Bei Inkubation in l-DOPA fluoreszieren selektiv die APUD-Zellen verstärkt. l-DOPA wird also verstärkt aufgenommen und zu Dopamin umgesetzt (37).

Daraus läßt sich schließen, daß die Bildung der Katecholamine zumindest vom l-DOPA bis zum Noradrenalin in den APUD-Zellen stattfindet.

Als Transportweg der Katecholamine, wie auch aller anderen Stoffe (Gastrin, Histamin, Serotonin,Azetylcholin...) kann man die Interzellulärspalten annehmen, da die Mukosa ja keine Gefäße besitzt.

Durch welchen Mechanismus Katecholamine die Säuresekretion verringern, ist umstritten.

Es ist bekannt, daß Noradrenalin die Gefäße bis zur Größenordnung der Arteriolen kontrahiert. Jacobson (21) führt die Minderung der Säuresekretion auf die Minderung der Durchblutung zurück. Durch das Maß der Durchblutung soll der energiefordernde Prozeß der H-Ionen-Konzentration limitiert werden.

Dem stehen zwei Tatsachen entgegen. Nirgends sonst in einem gesunden Organismus wird ein

Stoffwechselprozeß durch die Durchblutung reguliert. Die Ultrafiltration der Niereenglomeruli ist ein mechanischer Vorgang. Umgekehrt richtet sich die Durchblutung nach dem regionalen Stoffwechsel. Bei körperlicher Arbeit kontrahieren sich infolge der Katecholaminausschüttung alle Gefäße mit Ausnahme und zugunsten derer in Muskulatur mit Sauerstoffschuld. Zweitens mindert Isoproterenol die Säuresekretion gleicherweise wie Noradrenalin (34). Isoproterenol führt aber zu einer Mehrdurchblutung der Mukosa (18).

Katecholamine hemmen die Säuresekretion auf der Stufe des Histamin (34).

Nach der Ansicht des Verfassers besitzt die Belegzelle Rezeptoren für Katecholamine. Eine kompetitive Hemmung des Histamins ist wegen der geringen chemisch strukturellen Ähnlichkeit unwahrscheinlich. Vermutlich sind Katecholaminrezeptoren in der Zellmembran der Belegzellen. Es sind entweder sowohl -, als auch ß-Rezeptoren vorhanden, oder es sind Rezeptoren, die nicht auf Struktur oder Induktivität am Stickstoffatom der Katecholamine ansprechen - darin unterscheiden sich Adrenalin und Noradrenalin -, sondern auf die Struktur des Katecholrings. Diese These ließe sich wohl durch Synthese einer geeigneten Substanz beweisen.

E. Eigene Vorstellungen über den Mechanismus der Säuresekretion

Nach diesen Vorstellungen resultiert die Säureproduktion aus einem fein ausgependelten Gleichgewicht von Stimulation und Inhibition.

Stimulation geschieht durch die Wirkungskette Azetylcholin-Gastrin-Histamin, die in jedem einzelnen Glied beeinflußbar ist.

Bei den Inhibitoren sind solche Zusammenhänge nicht bekannt. Es seien deshalb nur die Substanzen aufgezählt. Nachfolgend steht ein Schema zur Verdeutlichung.

| STIMULATION | | | INHIBITION |
|---|---|---|---|
| verstärkend | | mindernd | |
| Vagusreiz | AZETYLCHOLIN | Atropin | PANKREOZYMIN |
| Dehnung des Antrums | GASTRIN | Säuerung des Antrums | GASTRONE<br>SEROTONIN |
| Amino-guanidin | HISTAMIN | Histamin-analoga | KATECHOLAMINE |

## VII. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei einer Untersuchung von überlebenden Schleimhautproben aus Schweinemägen zeigte sich nach 2o minütiger Inkubation in $1o^{-4}$molarer Thyrosinlösung ein Anstieg des Gehalts an Katecholaminen um durchschnittlich 3o%. Die vermuteten Auswirkungen dieser Katecholaminbildung in der Magenmukosa auf die Regulation der Säuresekretion wurden diskutiert.

# L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S


1. ATACK, C.V., MAGNUSSON, T., Individual elution of noradrenaline (together with adrenaline), dopamine, 5-Hydroxytryptamine and histamine from a single, strong cation exchange column, by means of mineral acid-organic solvent mixtures. J. Pharm. Pharmac. 22 (197o) 625

2. BRÄUTIGAM, W., CHRISTIAN, P. Psychosomatische Medizin Thieme Verlag Stuttgart 1975

3. BRODIE, D.A. Experimental peptic ulcer Gastroenterology 55 (1968) 125

4. BROOKS, F. P. Gastric secretion: The hypothalamus and the vagus. In: The stomach - ed. by Ch. M. Thompson. Grune and Strutton edition New York-London 1967

5. BUDDECKE, E. Grundriß der Biochemie De Gruyter Verlag Berlin 1971

6. BÜLBRING, E. CREMA, A. The action of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophan and reserpine on intestinal peristalsis in anesthetized guinea pigs. J. Physiol. 146 p. 29 London 1959

7. CHEY, W.Y., HITANANT, S., HENDRICKS, J., LORBER, S. H., Effect of intestinal hormones on human gastric function. Gastroenterology 54 (1968) 1225

8. CHRISTEN, H. R., Chemie (8. Aufl.) Verlag Diesterweg Frankfurt 1971

9. DELANEY, J.P., GRIM, E. Canine gastric blood flow and its distribution. Amer. J. Physiol. 2o7 (1964) 1195

10. DELANEY, J.P., WEINER, D., GRIM, E. Effects of epinephrine and norepinephrine on intramural distribution of gastris blood flow. Fed. Proc. 21 (1962) 193

11. DEMLING, L. Die Steuerung der Verdauung durch gastrointestinale Hormone und ihre therapeutische Beeinflussung. Münch. med. W'schr. 1o8 (1966) 8

12. FORREST, A.M., CODE, C. F., The inhibiting effect of epinephrine and norepinephrine on secretion induced by histamine in separated pouches of dogs. J. Pharm. Ex. Ther. 11o (1954) 447

13. GLICK, D. Biogenic amines. Meth. Biochem. Anal., Suppl. Vol. Interscience Publishers New York 1971

14. HÄGGENDAL, J. On the use of stron exchange resins for determination of small amounts of catechol amines. Scand. J. Clin. & Lab. Investigation 14 (1962) 537

15. HARPER, A. J. D. REED, J. D. SMY Gastric blood flow in anesthetized cats. J. Physiol. 194 London 1968 p. 795

16. HART, W. Neue physiologische und anatomische Gesichtspunkte zur Frage der vagalen Innervation des Magenantrums. Z'schr. f. Gastroent. 3 (1966) 324

17. HART. W. Physiologie und Pathophysiologie des Magens. In: Spezielle Magenchirurgie Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1968

18. HOLTON, P. Pharmacology of gastrointestinal motility and secretion. Intern. Enzyclopedia of Pharm. and Ther. Section 39 A Vol. I p. 287 Pergamon Press Oxford 1972

19. JACOBSON, E.D. Effects of histamine acetylcholine, and norepinephrine on gastric vascular resistance. Amer. J. Physiol. 2o4 (1963) 1o13

2o. JACOBSON, E. D. Effect of histamine on blood flox in conscient dogs. Gastroenterology 51 (1966) 466

21. JACOBSON, E.D., LINFORD, R. H., GROSSMAN, M.I. Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technic. J. Clin. Invest. 45 (1966) 1

22. KEIDEL, W. D. (Hrsg.) Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Thieme Verlag Stuttgart 1969

23. KUSCHINSKI, G. Pharmakologie. Thieme Verlag Stuttgart 1971

24. LEONSINS, A.J. Jnhibiting effect of norepinephrine on gastric secretion in human subjects. J. Appl. Physiol. 12 (1958) 334

25. LICK, R. F. Zur Autoregulation der antralen Phase der Magensekretion. Z'schr. f. Gastroent. 5 (1967) 68

26. LINDENSCHMIDT, Th. O. (Hrsg.) Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie. Thieme Verlag Stuttgart 1975

27. MAIWALD, L. Erweiterte Verfahren der Magenfunktionsdiagnostik. Thieme Verlag Stuttgart 1973 Habilschr. Med. Fak. Würzburg

28. MAIWALD, L. RIES, W., THURNER, F. Beziehungen zwischen Proteolyse und neurovegetativer Steuerung der Magenfunktion. Verh. d. Dt. Ges. f. Inn. Med. 81 (1975) 1241

29. MOLINA, J.E. Role of the vagus nerve in the release of antral gastrin in dog. Surg. 63 (1968) 467

3o. NORBERG, K. A. Adrenergic innervation of the intestinal wall studied by fluorescence microscopy. Int. J. Neuropharmacol. 3 (1964) 379

31. PEARSE, A.G.E. Gastric enzyme cytochemistry with special reference to amine precursor uptake and secretion of polypeptides. In: The physiology of gastric secretion p. 92 Universitetsforlaget Williams & Wilkins Oslo 1968

32. PETER, E. T. Effect of vagal and sympathetic stimulation and ablation on gastric blood flow. J. Amer. Med. Ass. 183 (1963) 1oo3

33. PILGERSTORFER, W. Die physiologische und klinische Bedeutung von Gastrin. Z'schr. Gastroent. 4 (1966) 289

34. PRADHAN, S. N. WINIGATE, H.W. Effect of adrenergic agents on gastric secretion in dogs. Arch. Int. Pharmacodyn. 149 (1962) 399

35. WANKE, M. Magen. In:Spez. path. Anat. Bd. II Teil 1 (1971) 124 ; Hrsg. E. Uehlinger, W. Doerr.
Springer Verlag Berlin 1971

36. WINCKLER, J. Vitalfärbung von Lysosomen und anderen Zellorganellen der Ratte mit Neutralrot.
Progr. Histochem. Cytochem. 6/3 (1974)

37. WINCKLER, J. Biogene Amine in Polypeptidhormon-bildenden Zellen (die APUD-Zellen (Pearse)).
Klin. W'schr. 54 (1976) 49

Anhang

BAAR, H. Noradrenalinbildung aus l-Tyrosin in der menschlichen Magenschleimhaut.
Inauguraldissertation
Würzburg 1978

DAHLIN, C.-G. Die Beeinflussung der stimulierten Säuresekretion des Magens durch Vorausgabe von Antazidum-Tyrosin
Inauguraldissertation
Würzburg 1977

Danksagung

Herzlich danke ich Herrn Prof. Maiwald für die Überlassung des Themas sowie für immer bereitwillige Unterstützung bei der Planung der Versuche und bei der Abfassung der Arbeit, besonders aber für seine Geduld mit meinen Eigenheiten. Dr. Pflughaupt erlaubte mit freundlicherweise die Benutzung des Homogenisators und des Fluorimeters. Dr. Heidrich ermöglichte mir die Arbeit im Schlachthof.

L E B E N S L A U F

Am 31. März 1952 wurde ich als erstes Kind des Sattlermeisters Franz und der Schneidermeisterin Barbara Thurner geboren.

1958 trat ich in die Volksschule Eichstätt ein, 1962 wechselte ich ins Humanistische Gymnasium Eichstätt über. Im Mai 1971 legte ich das Abitur ab.

Am 2.11.71 begann ich das Studium der Medizin in Würzburg, am 2o.1o.77 schloß ich das Staatsexamen ab. Die Approbation erhielt ich am 7.11.1977.

Ich begann meine Berufstätigkeit am 1.12.77 als Assistent der Pathologie in Bamberg. Am 1.2.78 wechselte ich in die Anaesthesie-Abteilung über. Seit 1.4.79 bin ich Assistent der Anaesthesie in Lichtenfels.

Franz Thurner

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80